

Actualización

Ludovica (2005)
VII, 2:38-50
© [CJ] (2005)



Marta Jones

() Sala de neuropatología.
Servicio de Patología.
Hospital Sor María Ludovica.*

✉ jonesmarta3@aol.com

EH1 NEONATAL: LEM, o el premio a la supervivencia

generalidades

Aún en un marco molecular y bioquímico actual muy complejo, y en un contexto de isquemia, la principal causa de lesión del sistema nervioso central en el feto y el recién nacido continúa siendo la falta de aporte de oxígeno a los tejidos.^(1, 2) La etiopatogenia incluye situaciones de hipoxemia, isquemia y asfixia, a las cuales se agrega, en algunos casos, la lesión producida por la infección intrauterina y la respuesta inflamatoria fetal. Los territorios afectados son múltiples y, topográficamente, la lesión se presenta en forma caprichosa hasta el punto de aparecer como anárquica.⁽³⁾ Por lo tanto, la signo-sintomatología derivada de aquella y, en definitiva, los cuadros anátomo-clínicos descriptos hasta el presente resultan por demás variados y multifacéticos.

Pese a que cualquier grupo neuronal y/o haces de vías largas o cortas pueden ser el blanco de las noxas mencionadas, resulta claro que algunos sitios anatómicos tienen alta incidencia de afectación, constituyéndose en verdaderas entidades anátomo-clínicas.

Los efectos sobre el sistema nervioso central en desarrollo suelen producir una notable devastación; no obstante, merced a los avances obstétricos, la incidencia de este tipo de lesiones ha disminuido de modo considerable. Por otra parte, debido al adelanto científico y tecnológico en la terapia intensiva neonatal, se han reducido las cifras de mortalidad en aquellos casos en los cuales no pudo prevenirse el desarrollo de la lesión. Como resultado de ello, asistimos actualmente a la lógica conjunción de mecanismos que producen un incremento en las cifras de morbilidad. Enlazado con este fenómeno, la mortalidad tardía en este grupo de pacientes suele brindarnos la posibilidad de examinar una clase particular de entidades, secuela de las alteraciones más arriba mencionadas.

El conjunto de consecuencias clínico-morfológicas derivadas de la falla del sistema nervioso central en la adaptación

a la situación de hipoxia se denomina encefalopatía hipoxico-isquémica (EHI), e incluye un grupo de lesiones que se producen en el período perinatal (28 semanas de gestación a 7 días de vida) y raramente en etapas más tempranas de la segunda mitad de la gestación. La complicación hemorrágica conocida como hemorragia periventricular, es patrimonio casi exclusivo de los niños nacidos antes de las 38 semanas de edad gestacional, ocurriendo raramente en los niños nacidos a término.

Desde el punto de vista anátomo-patológico las lesiones halladas corresponden a:

- necrosis neuronal selectiva (grupos neuronales aislados).
- necrosis neuronal laminar (estratos corticales)
- necrosis radial (columnas neuronales)
- áreas de necrosis en sitios limítrofes de irrigación arterial (infartos parasagitales; necrosis de la sustancia blanca periventricular).
- áreas de necrosis en territorios arteriales específicos (arterias cerebrales anterior, media y/o posterior).
- lesiones combinadas.

Sin embargo, debido a la presencia de variables diversas, el espectro de lesiones resulta mucho más amplio. Estas variables son: la magnitud del desarrollo alcanzado por el sistema nervioso central en el momento de la injuria, el tiempo de supervivencia del feto o del recién nacido lesionado, la magnitud y tipo del insulto y la localización del área lesionada, por lo cual la morfología de las lesiones depende fundamentalmente de la etapa del desarrollo en que incide la injuria, el carácter agudo o crónico de la lesión y los sitios anatómicos afectados, hallándose desde imágenes de disrupción en períodos tempranos hasta imágenes variables de destrucción en etapas más avanzadas de la gestación.

La literatura está colmada de descripciones muy floridas que reciben distintos nombres según el sitio afectado, los autores que las describen y las épocas en que fueron descriptas;

pero todas ellas, pese a la apariencia complicada de la terminología, pueden fundirse en dos conceptos: proceso de necrosis (celular o tisular), o las secuelas del mismo en forma de quistes, cicatrices glióticas más o menos extensas, o focos aislados de calcificación.

Las lesiones isquémicas presentan aspectos privativos del sistema nervioso central en desarrollo, o bien lesiones cuya morfología puede hallarse en el sistema nervioso maduro. En comparación con el cerebelo, que parece gozar de una cierta protección frente a este tipo de insultos, el cerebro resulta ser un órgano blanco.⁽⁴⁾ La vulnerabilidad de la sustancia gris a la hipoxia en el sistema nervioso en desarrollo está básicamente relacionada con el grado de maduración neuronal y con el estado circulatorio local.⁽⁵⁾ La lesión por reperfusión, así como la excitotoxicidad dependiente del metabolismo del neurotransmisor glutamato, añaden nuevos mecanismos celulares, moleculares y bioquímicos subyacentes a la lesión cerebral perinatal. Ello incluye el rol de la expresión génica que actúa modificando el destino muerte-sobrevivencia de cada célula neural.^(6,7)

Las lesiones hemorrágicas son una expresión (hemorrágica) de la EHI. Su forma de presentación más frecuente ocurre en el sistema nervioso inmaduro, y en nacimientos pretérmino más que durante el período intrauterino. Los rasgos anatómicos y fisiopatológicos que favorecen su aparición, son entre otros, la falta de soporte de los vasos, la elevación de la presión venosa, la autorregulación vascular defectuosa y la dependencia por parte del endotelio de un metabolismo preferentemente oxidativo.⁽⁸⁻¹¹⁾

La mayor parte de las formas clínicamente importantes se presenta como hemorragias subaracnoideas basales y se originan en la matriz germinativa subependimaria (hemorragia periventricular a punto de partida en matriz germinativa subependimaria). A veces complican lesiones pre-existentes localizadas en la sus-

tancia blanca del centro oval, o bien constituyen la expresión hemorrágica de un foco de necrosis en la sustancia blanca periventricular (cf. infra).

lesiones de la sustancia blanca periventricular: leucomalacia periventricular (LEM).

Constituyen el sustrato morfológico más frecuente de parálisis cerebral entre los niños pretérmino que sobreviven⁽¹²⁾ y es la principal lesión isquémica a esa edad (pico entre 24-35 SEG), observándose con menor frecuencia en el niño a término y en el período fetal.

Actualmente, como se verá en detalle más adelante, se considera que la LEM forma parte de un espectro de lesiones que afectan la sustancia blanca cerebral en el período perinatal.⁽¹³⁾ Ellas son: la LEM, la gliosis difusa de la sustancia blanca cerebral (GDSB), y el infarto hemorrágico venoso periventricular (IHVP). No existiendo una delimitación nosológica exacta entre una y otra entidad, la superposición resulta ser una consecuencia casi obligada, y la presentación simultánea un hecho relativamente frecuente. No obstante ello, la tendencia actual los encara como cuadros separados.

A través del tiempo, los autores les han otorgado nombres diversos,^(1,3, 14-16) hecho que ha complicado una terminología ya de por sí críptica para el patólogo general. También se elaboraron distintas hipótesis etiológicas y fisiopatogénicas que no han perdido actualidad. Sobre la base de factores predisponentes (pretérmino, bajo peso, defecto en la autorregulación vascular,⁽¹¹⁾ particular desarrollo de los vasos periventriculares en el niño más inmaduro),⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ la hipoxia-isquemia y las infecciones materno-fetales son las dos situaciones esenciales en la fisiopatología de la lesión de la sustancia blanca en el período perinatal.

Desde el punto de vista anátomo-patológico,

estas lesiones se caracterizan por necrosis periventricular focal y gliosis difusa de la sustancia blanca adyacente.

Macroscópicamente pueden observarse focos o estrías blanquecinas, frecuentemente bilaterales y relativamente simétricas, de tamaño variable (escasos milímetros a 2 o 3 cms), a veces con componente hemorrágico, localizadas generalmente alrededor de las prolongaciones frontales de los ventrículos laterales (Figura 1). Debe tenerse en cuenta que el color blanquecino de la lesión destaca escasamente sobre la sustancia blanca no mielinizada, por lo cual la búsqueda debe ser especialmente dirigida a este sector del

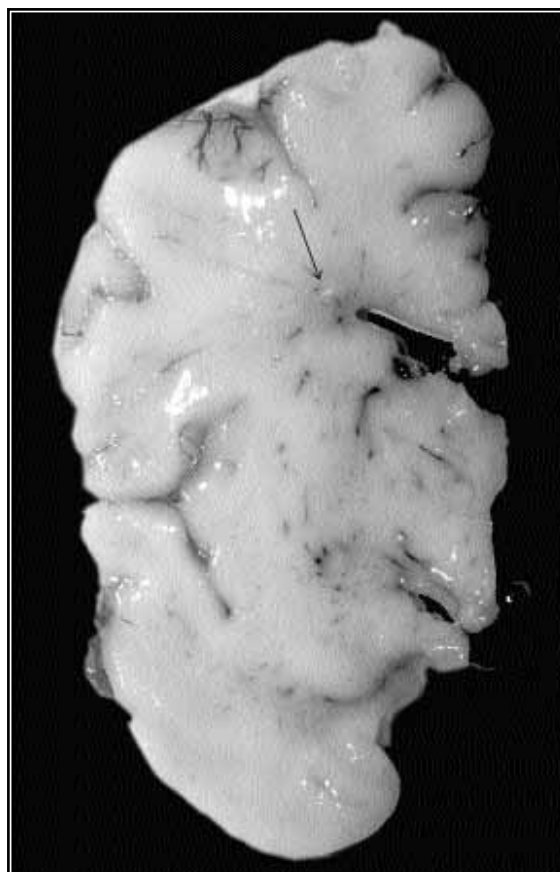


Figura 1: Corte vértico-frontal de cerebro mostrando pequeñas lesiones blanco-amarillentas en la sustancia blanca periventricular alrededor de la prolongación frontal del ventrículo lateral (flecha).

cerebro. En los niños más pretérmino y con más bajo peso esta localización puede extenderse a varios focos, a veces confluentes, en la sustancia blanca alrededor del carrefour ventricular, y también alrededor de las prolongaciones temporales y occipitales (Figura 2). Cuando la lesión es de mayores dimensiones puede observarse disolución quística con el transcurso de los días (Figura 3). El componente gliótico no es visible macroscópicamente, sino por una coloración difusa y pardusca, así como por un aspecto congestivo que adquiere la sustancia blanca adyacente al foco de necrosis.

Histológicamente, se ve un área eosinófila correspondiente a necrosis tisular de tipo coagulativo (Figura 4), cavitada o no según el tamaño



Figura 2: Lesiones blanco-amarillentas extendidas alrededor del carrefour y prolongación occipital del ventrículo lateral.



Figura 3: Cortes vértico-frontales de hemisferio cerebral. Se observan pequeños quistes secuelares alrededor del ventrículo lateral.

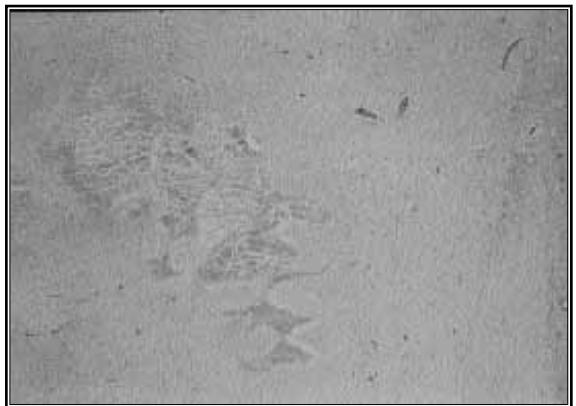


Figura 4: Sustancia blanca periventricular con extenso foco de necrosis de coagulación. HE, x 25.

de la lesión, con núcleos picnóticos y esferoides axonales. Periféricamente, el componente gliótico se observa en forma de playas más o menos extensas (Figura 5), con astrocitos reactivos con amplio citoplasma eosinófilo positivo en la Inmunomarcación para GFAP+; en etapas posteriores, aparecen macrófagos xantomizados y astrocitosis reactiva perilesional de grado leve a muy intenso, dependiendo de los casos (Figura 6). Estas lesiones, como se verá en detalle más adelante, curan en forma de quistes residuales, o los quistes más pequeños se colapsan en

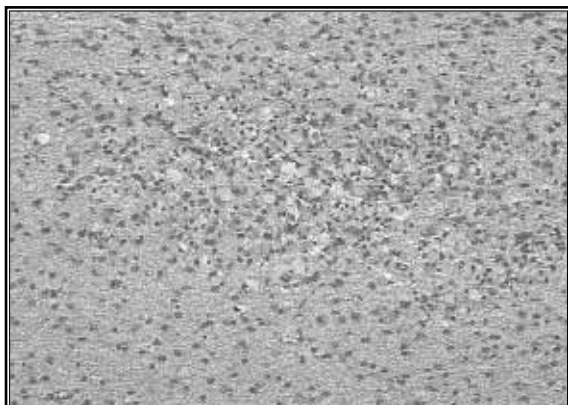


Figura 5: Sustancia blanca periventricular correspondiente a borde de LEM. Se observan astrocitos reactivos con amplio citoplasma eosinófilo de tipo gemistocítico. HE, x 100.



Figura 6: Borde de área de necrosis de sustancia blanca periventricular. Se observan numerosos macrófagos xantomizados y playas de astrocitos reactivos. HE, x 100.

forma de cicatriz gliótica, pudiendo ir acompañadas por retardo en la mielinización.^(20, 21) La lesión de la mielina se encuentra particularmente en niños con acidosis prolongada y se exterioriza por disminución de la afinidad tincorial, tal como fue descripto hace décadas por Rorke y Riggs.⁽²²⁾

El término *Leucoencefalopatía telencefálica perinatal*, usado por Leviton y Gilles,⁽²³⁾ constituye muy probablemente una forma temprana de LEM ligada a cuadros de endotoxemia.⁽¹⁾ En

ella se observan astrocitos hipertroáficos y oligodendrocitos muy visibles en zonas de activa mielinización ("glia de mielinización"). La astrocitosis reactiva sin necrosis puede ser el único hallazgo en un cerebro que ha sufrido hipoxia.⁽²⁰⁾ Según Kinney y col., el hallazgo de GDSB sin foco de necrosis periventricular evidente distingue a este cuadro de la LEM.⁽¹³⁾

El área de LEM puede contener con relativa frecuencia pequeños focos de hemorragia o, en un contexto de re-perfusión, el sangrado puede resultar de mayores dimensiones hasta alcanzar proporciones masivas (Figuras 7 y 8). En estas circunstancias, difícilmente pueda establecerse

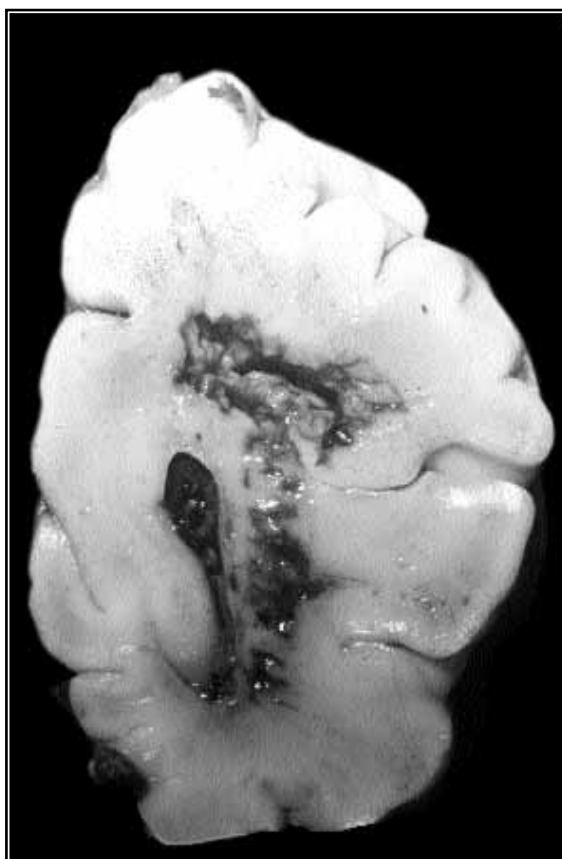


Figura 7: Corte vértico-frontal de hemisferio cerebral. Focos extensos de LEM con compromiso hemorrágico del parénquima.



Figura 8: Hemorragia masiva de sustancia blanca periventricular, asociada a hemorragia de la matriz germinal subependimaria.

el diagnóstico diferencial con el cuadro de IVHP que complica a la hemorragia peri-intra-ventricular (HPIV) si no se cuenta con el estudio histológico cerebral.⁽¹⁾ Dado que ambas patologías (LEM Y HPIV) ocurren principalmente en niños pretérmino y, por lo tanto, co-existen con relativa frecuencia, es factible que un foco extenso de LEM, previamente hemorrágico o no, sea además, invadido por hemorragia de proporciones considerables originada en la matriz germinal.⁽²⁴⁾ La hipertensión venosa juega un rol importante en la producción de estos focos de hemorragia periventricular primariamente generados en la matriz germinal. El

compromiso de los factores de coagulación o de las plaquetas también promueve y agrava este tipo de lesiones. El IVHP y la LEM constituyen los dos cuadros anátomo-clínicos neurológicos más frecuentes en el recién nacido pretérmino,⁽²⁵⁾ el primero de ellos directamente ligado al cuadro de HPIV. Aún cuando el compromiso parenquimatoso hemorrágico secundario a una HPIV fue reconocido, publicado y discutido tan tempranamente como en las décadas del 60 y 70,⁽²⁶⁾ el término *infarto hemorrágico periventricular* como tal, fue finalmente definido por Volpe.⁽²⁷⁾

Recientemente, han sido descriptos casos de lesión talámica bilateral, aparentemente secundaria, en niños muy prematuros y con severas lesiones necróticas periventriculares.⁽²⁸⁾ Este cuadro debe distinguirse de la lesión talámica bilateral en niños nacidos a término, entidad que posee un contexto anátomo-clínico muy diferente del citado.⁽²⁹⁾

La secuela anatómica de un área de necrosis en el contexto de LEM es generalmente un quiste de tamaño variable con contenido citrino, frecuentemente con pared herrumbrosa e histológicamente rodeado por gliosis y siderófagos, y a veces focos de calcificación. Si el quiste es pequeño suele colapsarse y transformarse en una cicatriz gliótica. Obviamente, la lesión secuelar depende en gran medida del tipo y tamaño de la lesión original. Por otra parte, la gliosis difusa periférica al área de necrosis origina pérdida de los precursores de la oligodendroglia, con la consecuente alteración y retardo en la mielinización. El hallazgo de nódulos gliales subventriculares en el cerebro del recién nacido, si bien no es específico de EHI, indica cronicidad de varias semanas en la gestación tardía, quizá como respuesta a leucomalacia periventricular o hemorragia intra-útero ocurrida varias semanas antes del nacimiento.⁽³⁰⁾

La extensión de la zona de leucoencefalomalacia a toda el área periventricular y a los centros semioales hasta las fibras arcuatas, otorga al

cerebro un aspecto pseudoleucodistrófico, generalmente con ventrículos amplios asociados a defecto en el crecimiento córtico-subcortical (hidrocefalia ex-vacuo), adelgazamiento marcado del cuerpo caloso, y consecuentemente manifiesto descenso del peso cerebral en relación con valores normales para edad gestacional y peso corporal.

La necrosis de la sustancia blanca subcortical, su extensión a centros semioviales y la lesión del cuerpo caloso son lesiones de sustancia blanca más infrecuentes.

En cualquiera de las formas mencionadas los grados de lesión son variados.

En conclusión, las secuelas de la lesión de la sustancia blanca periventricular son: el déficit en la mielinización, la pérdida del volumen de la sustancia blanca con ventriculomegalia, y la lesión de vías largas (en relación con el déficit motor del cuadro clínico de parálisis cerebral).

lesiones prenatales

La lesión de la sustancia blanca es una lesión del niño pretérmino y, aún cuando no en forma exclusiva ni necesaria, la edad gestacional es su principal factor de riesgo. La presentación en la etapa fetal merece el agregado de algunos comentarios.

Una vez que hubo sido reconocida la existencia de la lesión isquémica prenatal, su documentación fue incrementándose a la vez que revelando una especial incidencia en la sustancia blanca cerebral.⁽³¹⁻³³⁾ Este concepto, sin embargo, no debe crear actualmente la falsa impresión de que las lesiones isquémicas prenatales en niños pretérmino, incluidas las de la sustancia blanca cerebral, constituyen un hecho preponderante. En nuestra experiencia, la mayor parte de los niños pretérmino no desarrollan las lesiones cerebrales dentro del útero: la incidencia de lesión prenatal como causa de parálisis cerebral es menor al 10% en

necropsias de niños con EHI, en las cuales la EHI es causa de muerte.⁽³⁴⁾ Según Cowan y col., el período más crítico, especialmente en los niños de término, es el perinatal inmediato.⁽³⁵⁾

Los antecedentes obstétricos y perinatales de mortinatos y neonatos asocian hipoxia crónica intra-útero y retardo del crecimiento intrauterino con lesión isquémica de la sustancia blanca periventricular (observada en la necropsia).^(31, 36-38) Las cifras son variables según los autores, y la relación mencionada no siempre resulta evidente en todos los casos.⁽³²⁾ Debido a ello, los antecedentes materno-fetales deben ser exhaustivamente investigados y documentados en la historia clínica.

Experimentalmente ha sido producida la lesión de la sustancia blanca cerebral a través de la oclusión del cordón umbilical,⁽³⁹⁾ por inyección de endotoxinas bacterianas,⁽⁴⁰⁾ y en situaciones de hipoxemia.⁽⁴¹⁾ En estas circunstancias, la lesión más frecuente se localizó en el sector periventricular.

En el niño pretérmino, la lesión isquémica prenatal tendría como denominador común la hipoxia crónica intra-útero y el retardo del crecimiento intrauterino en relación con infartos placentarios, lesiones del cordón, e infecciones maternas y/o fetales.^(38, 42-47)

El intento de agrupar las lesiones histológicas (incluidas aquellas de la sustancia blanca periventricular) en torno a diferentes edades gestacionales y post-natales en niños de muy bajo peso, ha sido realizado por Jeff y col. y Gilles y col.^(48, 49) Si bien ha sido hallada una tendencia al agrupamiento de los hallazgos histológicos en conjuntos de lesión, no existe hasta el presente un perfil específico de situación clínica que pueda presagiar un diagnóstico histológico determinado en el período perinatal.

Puesta en marcha por las injurias intra-útero, la apoptosis constituye un mecanismo final significativo de lesión cerebral.⁽⁵⁰⁾ En los niños pretérmino es un fenómeno adicional de muerte celular

en la sustancia blanca del área periventricular.⁽⁵¹⁾

recientes aportes al conocimiento de la fisiopatología celular de la lesión

Los recientes avances bioquímicos y moleculares han dado preeminencia al sector oligodendroglial, subrayando un rol que ya se sospechaba importante en las últimas décadas.⁽⁵²⁾ Desde el punto de vista celular y molecular, el factor fundamental es la vulnerabilidad intrínseca de los precursores de la oligodendroglia (O4+ y O1+) a la lesión por radicales libres, fenómeno que ocurre durante el proceso de isquemia-reperfusión en el SNC inmaduro y que está ligado a la alteración específica del desarrollo enzimático en la sustancia blanca telencefálica del feto humano.⁽⁵³⁾ Al rol principal del glutamato y la teoría de la excitotoxicidad se ligaron las citoquinas y la cascada inflamatoria.⁽¹²⁾ Una parte de la respuesta a las citoquinas, estimulada por la isquemia y/o la infección, es la producción de gamma-interferón (tóxico para los oligodendrocitos inmaduros) por parte de los macrófagos y los astrocitos reactivos. Durante décadas la lesión de la sustancia blanca cerebral ha sido relacionada también con la infección intrauterina.^(40, 54) Actualmente, se acepta que tanto la injuria hipóxico-isquémica por hipoperfusión cerebral (hipoperfusión incrementada por el efecto que las endotoxinas ejercen sobre el sistema cardiovascular), como la respuesta que genera la infección materno-fetal, inducen la activación astrocitaria y microglial, producen una vía final común de respuesta inflamatoria por citoquinas, y finalmente la muerte oligodendroglial. El período de mayor vulnerabilidad corresponde a los últimos meses de la gestación, con un pico entre las 24 y las 32 semanas. La apoptosis es puesta en marcha como un importante mecanismo de lesión cerebral.⁽⁵⁰⁾

Experimentalmente, Weiss y col. observaron que en condiciones de hipoxia se produce una disminución de los inhibidores de la neuritogénesis en los oligodendrocitos (concretamente Nogo-A). El exceso de crecimiento axonal promovido por la disminución de este inhibidor contribuye a alterar el recorrido y la conexión axonal, fenómeno que resulta central en niños de muy bajo peso.⁽⁵⁵⁾ Aunque Okoshi y col. encuentran rasgos ciertos de plasticidad neural en el seno mismo de lesiones de tipo LEM (astrocitos nestina positivos e incremento en la cantidad de neuronas alrededor de los focos de LEM),⁽⁵⁶⁾ es evidente que los futuros elementos mielinizantes parecen no estar preparados para tolerar el cambio de una situación de relativa hipoxia intrauterina a un ambiente rico en oxígeno como lo es el postnatal.⁽⁵³⁾

La leucomalacia periventricular se asocia a una reducción del crecimiento de la sustancia blanca durante un período determinado, el cual parece ser crítico para el ulterior desarrollo cerebral.⁽⁵⁷⁾ Tal como lo expresa Johnston, las células neurales tienen ventanas cronológicas de vulnerabilidad a la lesión potencial, fenómeno que se expresa en las distintas etapas de la vida fetal y también en la post-natal.⁽⁵⁸⁾

Se ha intentado correlacionar el compromiso anatómico con la evolución clínica en este tipo de lesiones. Así, los focos de LEM producirían preferentemente secuelas motoras de tipo parálisis cerebral, mientras que la GDSB jugaría un rol predominante en la aparición tardía de déficit cognitivos y alteraciones del comportamiento.⁽⁵⁹⁾ Aunque estas hipótesis requieren la confirmación a través de estudios estadísticos prospectivos basados en datos de imágenes de tipo RMN y necropsia, podría figuradamente describirse a la LEM como el precio pagado por los niños pretérmino de muy bajo peso por haber sobrevivido a la prematuridad, y definir la parálisis cerebral como la exteriorización clínica de esa situación.

antecedentes históricos

Los siguientes párrafos corresponden a una enumeración muy somera de los antecedentes históricos de esta lesión, ya que los detalles figuran en forma exhaustiva en los tratados clásicos de neuropatología. Friede,⁽²⁶⁾ Norman RM,⁽⁶⁰⁾ Pape y Wigglesworth,⁽¹⁶⁾ Rorke,⁽⁵²⁾ y Volpe⁽¹⁰⁾ entre otros, relatan la historia de las descripciones de esta entidad, entendiendo el término *lesión* en su sentido más global, desde la presencia de macrófagos lipidizados, pasando por glia hipertrofica, hasta la descripción de verdaderas áreas de necrosis. Con ligeras variantes, coinciden en que fueron primeramente descritas por Virchow en 1867, e interpretadas por él como inflamatorias. Entre 1868 y 1873, Parrot describió y documentó con certeza lo que hoy se consideran infartos del área periventricular. Recién en 1924, Schwartz retoma el tema con relativa exactitud. Wolf y Cowen, en 1954,⁽³⁾ describieron procesos de atrofia cerebral y encefalomalacia en la infancia; pero fueron Banker y Larroche en 1962⁽¹⁴⁾, quienes acuñaron el término *leucomalacia periventricular* en un trabajo impecable no superado en sus detalles hasta la actualidad. Gilles y Murphy en 1969⁽³⁾ otorgaron el nombre *leucoencefalopatía telencefálica perinatal* a una lesión difusa de la sustancia blanca. Todos ellos, de un modo u otro, comunicaron con distintos nombres lo que en realidad constituyen diversos grados y formas de la misma lesión. Finalmente en 1975, Friede⁽²⁶⁾ usa el término *infarto* para denominar la necrosis de la sustancia blanca periventricular. Y, como toda historia de lesión o enfermedad en medicina, junto al cambio en la terminología sucedió el progreso en la interpretación anatómo-clínica y fisiopatológica. De ahí en más, se han comunicado tantos aportes a la cuestión como neonatólogos y neuropatólogos con experiencia neonatal existen distribuidos por el mundo. Tal como si esta avalancha de conocimientos estuviera marcando el verdadero nacimiento de la neuropatología neonatal.

Agradecimiento:

A las Htec. Sras. Adriana Mijalovsky y Marina Valencia, por la realización de los preparados histológicos.



Los precursores de la oligodendroglia son blanco en la lesión por excitotoxicidad mediada por glutamato y en la cascada inflamatoria por citoquinas.

referencias

1. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 3ed. Filadelfia /Londres/Toronto: WB Saunders; 1995. pp. 279-294.
2. Baud O, Darie JL, Dalmaz y et al. Gestiona hipoxia induces white matter damage in neonatal rats: a new model of periventricular leukomalacia. *Branin Pathol*. 2004;14:1-10.
3. Gilles FH. *Lesions attributed to perinatal asphyxia in the human*. En: Gluck L. *Intrauterine Asphyxia and the developing fetal brain*. Chicago/Londres: Year Book Medical Publishers; 1977. pp. 99-100.
4. Greisen G. *Effect of cerebral bloodflow and cerebrovascular autoregulation on the distribution, type and extent of cerebral injury*. *Brain Pathol*. 1992; 2:223-228.
5. Rorke LB. *Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury*. *Brain Pathol*. 1992; 2:211-221.
6. Vexler ZS, Ferriero DM. *Molecular and biochemical mechanisms of perinatal brain injury Semin Neonatol*. 2001; 6:99-108.
7. Rozyczka J, Figiel M, Engele J. *Endothelins negatively regulate glial glutamate transporter expression*. *Brain Pathol*. 2004; 14:406-414.
8. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. *The large apparent work capability of the blood-brain barrier: A study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat*. *Ann Neurol*. 1977; 1:409-417.
9. Goldstein GW. *Pathogenesis of brain edema and hemorrhage: Role of the brain capillary*. *Pediatrics*. 1979; 64:357-360.
10. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 2ed. Filadelfia / Londres / Toronto: WB Saunders; 1987. p. 316.
11. Lou HC. *The "lost autoregulation hypothesis" and brain lesions in the newborn -an update*. *Brain Devel*. 1988; 10:143-146.
12. Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. *Interferon-gamma expression in periventricular leukomalacia in the human brain*. *Brain Pathol*. 2004; 14:265-74.
13. Kinney HC, Haynes RL, Folkerth RD. *White matter lesions in the perinatal period*. En: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology & Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.156.
14. Banker B, Larroche JC. *Periventricular leukomalacia of infancy (a form of neonatal anoxic encephalopathy)* *Arch Neurol*. 1962; 7:386-410.
15. Leech RW, Alvord EC Jr. *Morphologic variations in periventricular leukomalacia*. *Am J Pathol*. 1974; 74: 591-602.
16. Pape KE, Wigglesworth JS. *Haemorrhage, ischemia and the perinatal brain*. En: *Clinics in Developmental Medicine*. Filadelfia: JB Lippincott; 1979, p. 100.
17. Takashima S, Tanaka K. *Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia*. *Arch Neurol*. 1978; 35:11-16.
18. Takashima S, Armstrong DL, Becker LE. *Subcortical leukomalacia, relationship to development of the cerebral sulcus and its vascular supply*. *Arch Neurol*. 1978; 35: 470-472.
19. Takashima S. *Pathology of neonatal hypoxic brain damage and intracranial hemorrhage*. Factors important in their pathogenesis. En: Fukushima Y, Arima M, Maekawa K, Yamaguchi K (eds.). *International Congress Series No 579. Child Neurol*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1982.
20. Leviton A, Paneth N. *White matter damage in preterm newborns. An epidemiologic perspective*. *Early Human Dev*. 1990; 24:1-22.
21. Rorke LB, Zimmerman RA. *Prematurity, postmaturity, and destructive lesions in utero*. *AJNR*. 1992; 13: 517-536.
22. Rorke LB, Riggs HE. *Myelination of the brain in the newborn*. Filadelfia: Lippincott; 1969.
23. Leviton A, Gilles FH. *Acquired perinatal leukoencephalopathy*. *Ann Neurol*. 1984; 16:1-8.
24. Wigglesworth JS. *Perinatal Pathology*. 1984, pp 275-276.
25. Volpe JJ. *Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis*. *Semin Pediatr Neurol*. 1998; 5:135-51.
26. Friede RL. *Developmental Neuropathology*. Nueva York /Viena: Springer-Verlag; 1975, pp. 46-48.
27. Volpe JJ. *Current concepts of brain injury in the*

- premature infant. *AJR*. 1989; 153:243-251.
28. Squier W. *Gray matter lesions*. En: Golden JA, Harding BN (eds.). *Pathology & Genetics*. Developmental Neuropathology. Basel: ISN Neuropath Press; 2004. p.173.
29. Rosales RK, Riggs HE. *Symmetrical thalamic degeneration in infants*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1962; 21:372-376.
30. Sarnat HB. *Ependymal reactions to injury. A review*. *J. Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54: 1-15.
31. Squier M, Keeling JW. *The incidence of prenatal brain injury*. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1991; 17:29-38.
32. Ellis WG, Goetzman BW, Lindenberg JA. *Neuropathologic documentation of prenatal brain damage*. *Am J Dis Child*. 1988; 142:858-66.
33. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, Rademaker KJ, Hoogervorst B, Bruinse HW. *Antenatal onset of haemorrhagic and/or ischaemic lesions in preterm infants: prevalence and associated obstetric variables*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; 78:51-56.
34. Fuksman R, Jones M. *De la placenta al sistema nervioso central. Aportes de la anatomía patológica*. En: Urman J, Sebastiani M (eds.). *Del sufrimiento fetal al daño cerebral. Mitos y realidades*. Bs. As.: Científica Americana; 1995. p. 280.
35. Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, et al. *Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy*. *Lancet*. 2003; 361: 736-42.
36. Gaffney G, Squier MV, Johnson A, Flavell V, Sellers S. *Clinical associations of prenatal ischaemic white matter injury*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994; 70:101-6.
37. Grafe MR, Kinney HC. *Neuropathology associated with stillbirth*. *Semin Perinatol*. 2002; 26:83-8.
38. Grafe MR. *The correlation of prenatal brain damage with placental pathology*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1994; 53:407-15.
39. Loeliger M, Watson CS, Reynolds JD, et al. *Extracellular glutamate levels and neuropathology in cerebral white matter following repeated umbilical cord occlusion in the near term fetal sheep*. *Neuroscience*. 2003; 116:705-14.
40. Duncan JR, Cock ML, Scheerlinck JP, et al. *White matter injury after repeated endotoxin exposure in the preterm ovine fetus*. *Pediatr Res*. 2002; 52:941-9.
41. Penning DH, Grafe MR, Hammond R, Matsuda Y, Patrick J, Richardson B. *Neuropathology of the near-term and midgestation ovine fetal brain after sustained in utero hypoxemia*. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 1425-32.
42. Burke CJ, Tannenberg AE, Payton DJ. *Ischaemic cerebral injury, intrauterine growth retardation, and placental infarction*. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39:726-30.
43. Burke CJ, Tannenberg AE. *Prenatal brain damage and placental infarction -an autopsy study*. *Dev Med Child Neurol*. 1995; 37:555-62.
44. Kraus FT. *Cerebral palsy and thrombi in placental vessels of the fetus: insights from litigation*. *Hum Pathol*. 1997; 28:246-8.
45. Kraus FT, Acheen VI. *Fetal thrombotic vasculopathy in the placenta: cerebral thrombi and infarcts, coagulopathies, and cerebral palsy*. *Hum Pathol*. 1999; 30:759-69.
46. Kraus FT. *Perinatal pathology, the placenta, and litigation*. *Hum Pathol*. 2003; 34:517-521.
47. Dammann O, Leviton A, Nelson KB, et al. *Perinatal pathology, the placenta and litigation: an open forum*. *Hum Pathol*. 2003; 34:522-527.
48. Golden JA, Gilles FH, Rudelli R, Leviton A. *Frequency of neuropathological abnormalities in very low birth weight infants*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56:472-8.
49. Gilles FH, Leviton A, Golden JA, Paneth N, Rudelli RD. *Groups of histopathologic abnormalities in brains of very low birthweight infants*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57:1026-34.
50. Edwards AD, Yue X, Cox P, et al. *Apoptosis in the brains of infants suffering intrauterine cerebral injury*. *Pediatr Res*. 1997; 42:684-9.
51. Chamnanvanakij S, Margraf LR, Burns D, Perlman JM. *Apoptosis and white matter injury in preterm infants*. *Pediatr Dev Pathol*. 2002; 5:184-9.
52. Rorke LB. *Pathology of perinatal brain injury*. New York: Raven Press; 1982. pp. 48-56.
53. Folkerth RD, Haynes RL, Borenstein NS et al.

Developmental lag in superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated human telencephalic white matter. J Neuropathol Exp Neurol. 2004; 63:990-9.

54. Rezaie P, Dean A. *Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system.* Neuropathology. 2002; 22:106-32.

55. Weiss J, Takizawa B, McGee A, et al. *Neonatal hypoxia suppresses oligodendrocyte Nogo-A and increases axonal sprouting in a rodent model for human prematurity.* Exp Neurol. 2004; 189:141-9.

56. Okoshi Y, Itoh M, Takashima S. *Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia.* Pediatr Neurol. 2001; 25:221-6.

57. de la Monte SM, Hsu FI, Hedley-Whyte ET, Kupsky W. *Morphometric analysis of the human infant brain: effects of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia.* J Child Neurol. 1990; 5:101-10.

58. Johnston MV. *Neurotransmitters and vulnerability of the developing brain.* Brain Dev. 1995; 17:301-6.

59. Volpe JJ. *Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think.* Pediatrics. 2003; 112:176-180.

60. Norman RM. *Malformations of the nervous system, birth injury and diseases of early life.* En: Blackwood W, Mc Menemey WH, Meyer A, Norman RM, Russell DS (eds.). Greenfield's Neuropathology. 2a.ed. Baltimore: The Williams and Wilkins Co; 1967. p.383.